

Pharmacologie: une vue d'ensemble

Paul M. Tulkens, Dr Med, Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



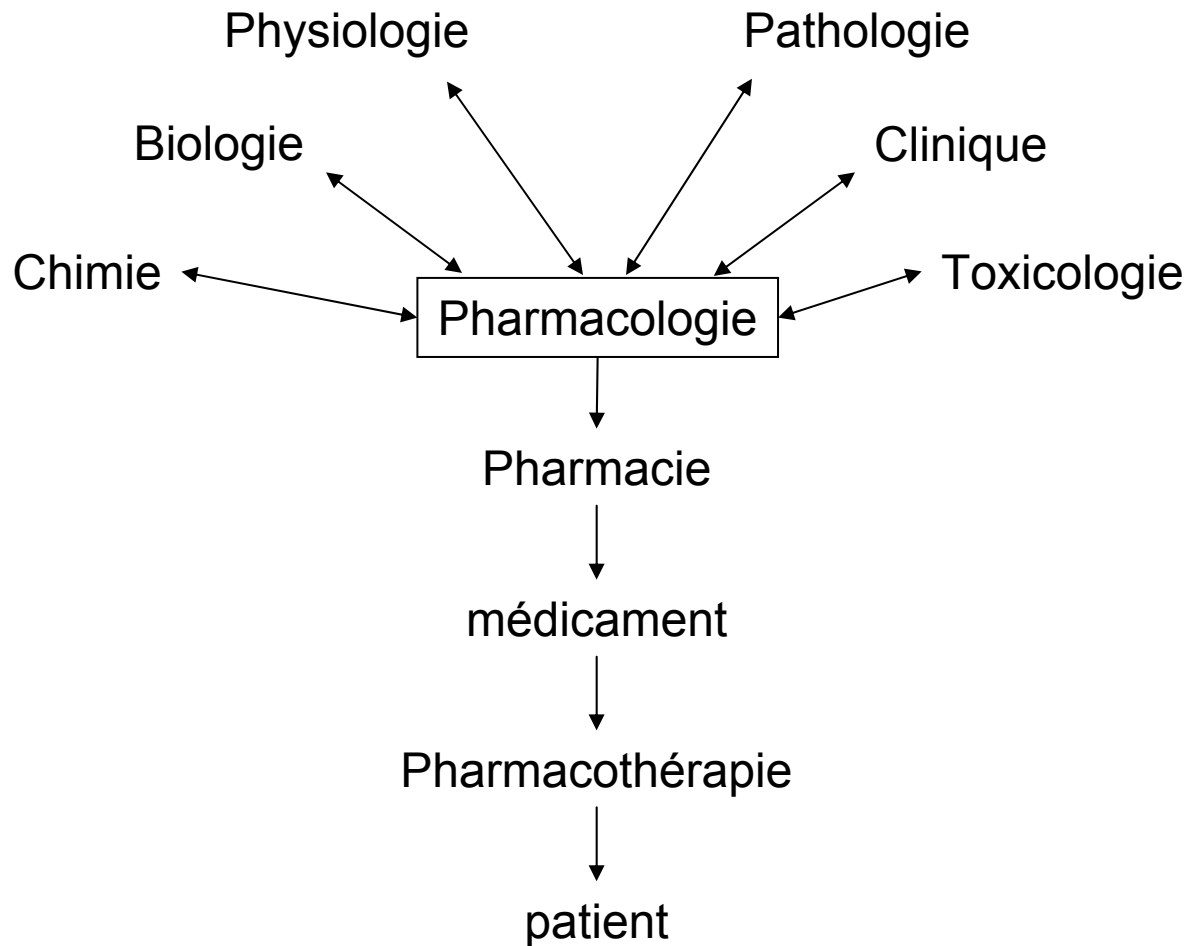


Figure 1: Place de la pharmacologie en thérapeutique et relation avec les sciences biologiques et médicales.

La pharmacologie et ses subdivisions

Pharmacologie générale - Pharmacologie spéciale

- La **pharmacologie générale** s'intéresse aux principes généraux qui gouvernent les interactions entre les médicaments et les organismes vivants.
- La **pharmacologie spéciale** étudie ces interactions de manière systématique dans le cas de chaque classe de médicament.

Trois orientations principales en Pharmacologie:

- la **Pharmacodynamie**: l'action des médicaments sur l'organisme et mécanisme.
- la **Pharmacocinétique**: l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion des médicaments
- la **Pharmacothérapie**: l'utilisation des médicaments en thérapeutique

La pharmacologie générale:
ce dont vous **DEVEZ** vous rappeler
(voir cours Décembre 2012)

Principales cibles des médicaments et exemples de médicaments

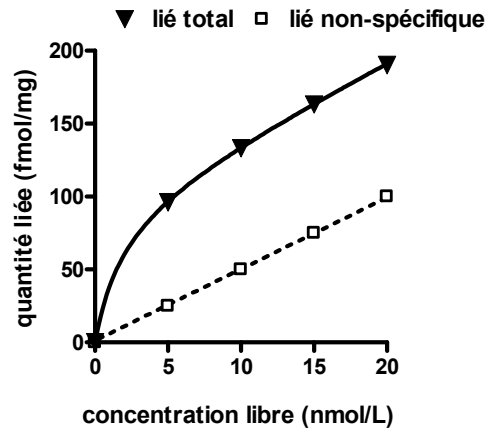
Type de cible		exemple de médicament		
		nom et type d'action	effet pharmacologique primaire principal ^a	principale(s) pathologie(s) traitée(s) ^b
Récepteur	ionotropique	sétrons (antagonisme)	antagonisme des récepteurs 5HT ₃ du centre de l'émèse (zone gachette des chemorécepteurs)	prévention des vomissements associés à certains traitements anticancéreux
	lié aux protéines G	salbutamol (agonisme)	stimulation des récepteurs β ₂ -adrénergiques bronchiques (bronchodilatation)	crise d'asthme
	tyrosine kinase	insuline (agonisme)	stimulation des effets insuliniques (contrôle de la glycémie et effets trophiques)	diabète (type I; type II en cas de réponse insuffisante aux antidiabétiques oraux)
	nucléaire	dexaméthasone (agonisme)	agonisme des effets glucocorticoïdes	maladies inflammatoires
Canaux ioniques		dihydropyridines (antagonisme)	blocages des canaux Ca ²⁺ (inhibition de la contraction des muscles lisses des vaisseaux)	hypertension
Transporteurs		ézétimibe (inhibiteur)	inhibition du transport du cholestérol alimentaire dans la cellule intestinale	thérapie adjuvante aux statines pour la prévention (primaire et secondaire) des accidents cardio-vasculaires liés à l'athéromatose
Enzymes		statines (inhibiteur)	inhibition de la synthèse du cholestérol	prévention (primaire et secondaire) des accidents cardio-vasculaires liés à l'athéromatose
Protéines de structure		colchicine (ligand)	liaison à la tubuline entraînant une inhibition de la migration cellulaire des polymorphonucléaires	crise de goutte aiguë
Cytokines		etanercept (ligand)	liaison du TNF-α circulant	polyarthrite rhumatoïde, psoriasis
Acides nucléiques		chlorambucil (réaction chimiques)	formation de liens covalents entre chaînes de DNA	anticancéreux
Substrats		β-glucocérébrosidase recombinante (enzyme)	hydrolyse des glucérébrosides non dégradés	maladie de Gaucher (déficience en glucocérébrosidase)

^a dans les conditions d'usage clinique

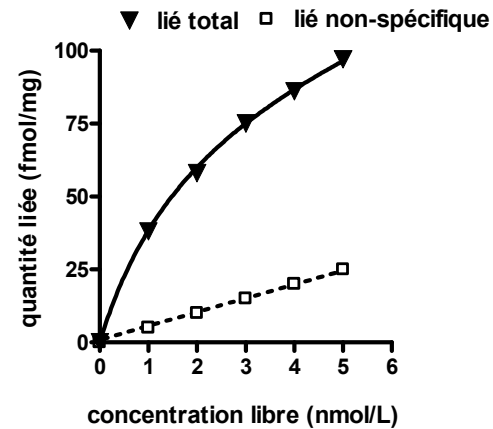
^b sur base des études cliniques et des indications enregistrées (exemples non exhaustifs).

Liaison d'un ligand à son récepteur.

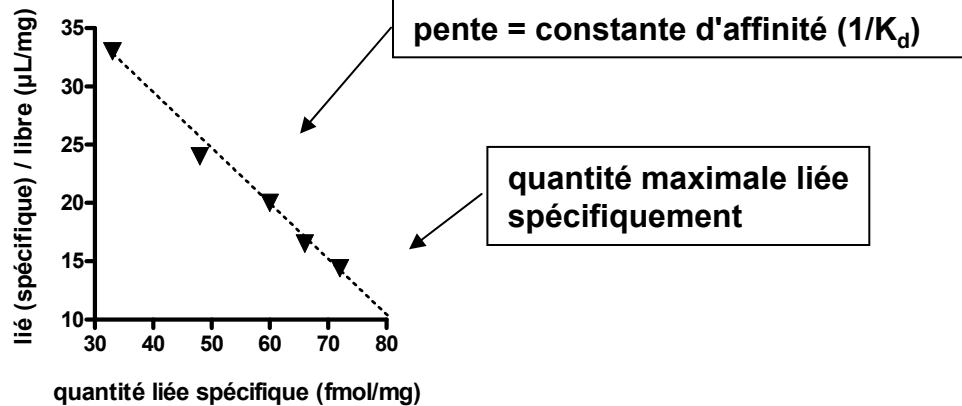
Liaison
(hautes concentrations)



Liaison
(faibles concentrations)



Représentation
de Scatchard
(liaison spécifique)



Exemples de récepteurs

Tableau 1: Exemples de récepteurs et de sous-classes récepteurs

Type	ligand endogène	agoniste exogène différentiant ^a	sous-récepteur(s) (couplage principal) ^b	antagoniste typique (effet médicamenteux principal)
Cholinergique	acétylcholine	nicotine ^c	récepteurs ($\alpha_{1,7}$; $\beta_{1,4}$) (canaux ioniques)	tubocurarine ^c (myorelaxant)
		muscarine ^c	récepteurs M1-M5 (protéines G)	thiotropium (bronchodilatateur)
Adrénergique	noradrénaline > adrénaline	metaraminol	α -adrénorécepteurs ($\alpha_{1,2}$) (protéines G)	prazosine (hypotenseur)
	adrénaline > noradrénaline	isoprénaline	β -adrénorécepteurs ($\beta_{1,3}$) (protéines G)	propranolol (hypotenseur)
Sérotoninergique	sérotonine (5-hydroxytryptamine)	bupirone	récepteur 5HT _{1A} (↓ AMPc)	ergotamine ^{c,d} (anti-migraine)
		sumatriptan	récepteur 5HT _{1D} (↓ AMPc)	ergotamine ^{c,d} (antimigraine)
		2-methyl-5-hydroxytryptamine	récepteur 5HT ₃ (canal ionique)	ondansetron (anti-nauséux)
Histaminergique	histamine	betahistine	récepteur H1 (↗ IP3)	cetirizine (anti-allergique)
		impromidine	récepteur H2 (↗ AMPc)	ranitidine (anti-ulcéreux)

^a ligand non-endogène ayant contribué à la découverte de sous-récepteurs

^b sous-récepteurs principaux mis en évidence par les techniques modernes de biologie moléculaire

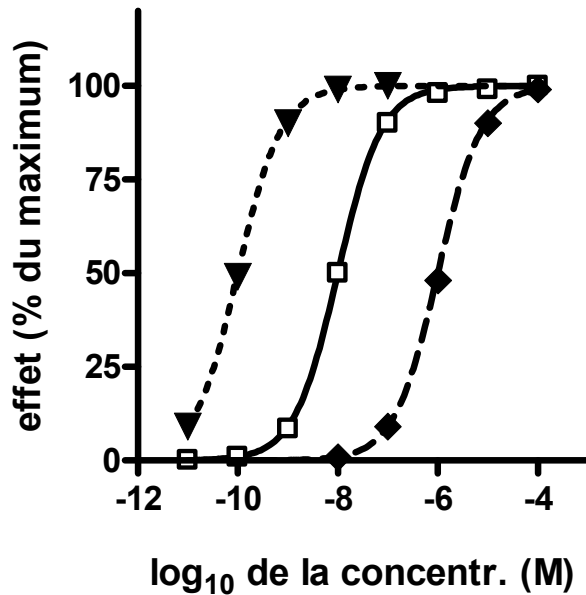
^c produit naturel

^d antagoniste et agoniste partiel des récepteurs 5HT₁ (produit naturel, l'ergotamine montre peu de spécificité).

Agonisme, agonisme partiel, antagonisme et agonisme inverse

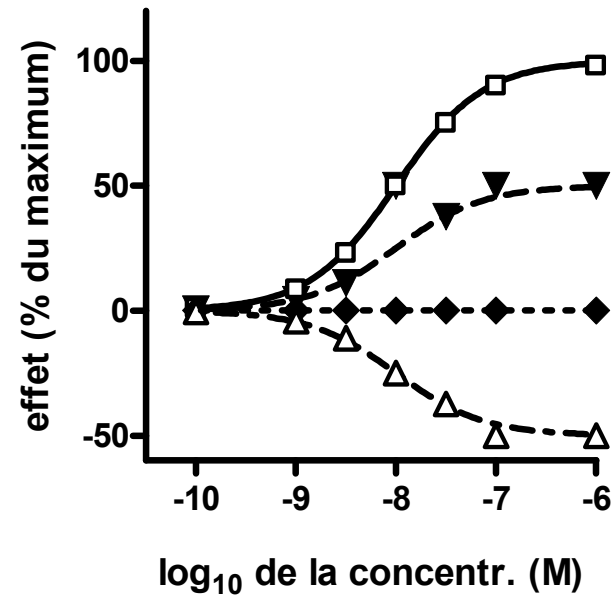
Agonisme

- ligand naturel
- ◆ agoniste moins puissant
- ▼ agoniste plus puissant



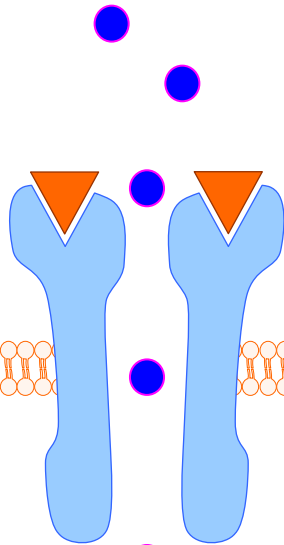
Agonisme partiel -- Antagonisme Agonisme inverse

- ligand naturel
- ▼ agoniste partiel
- ◆ antagoniste
- △ agoniste inverse



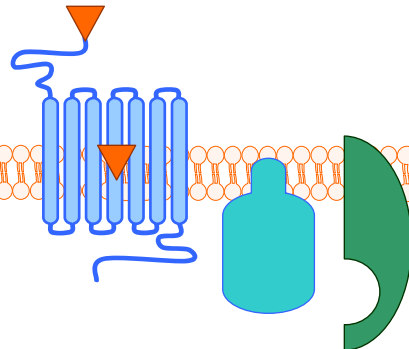
Types de récepteurs

récepteurs
ionotropiques



passage d'ions

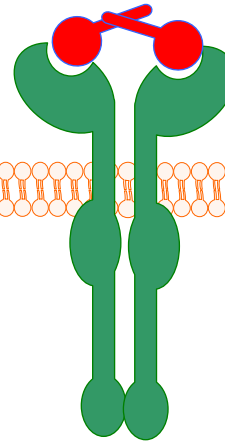
récepteurs
couplés aux
protéines G



protéine G

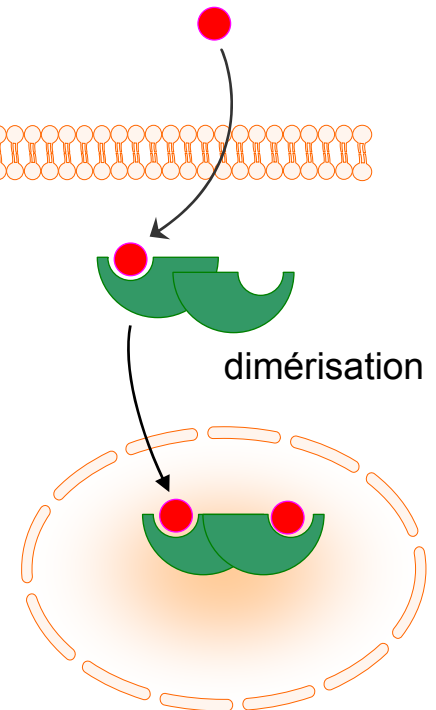
enzyme(s)
cible (s)

Récepteurs
liés aux
kinases

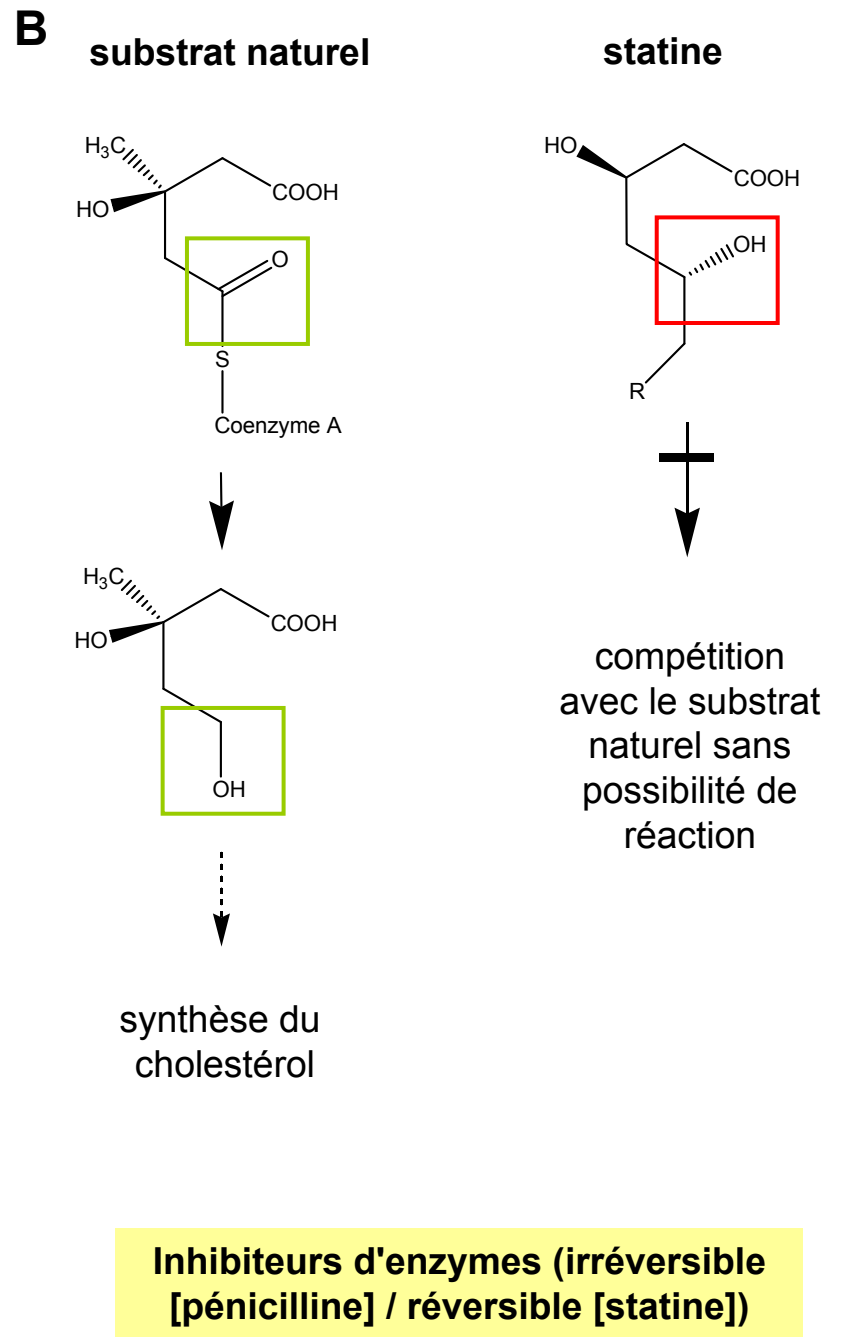
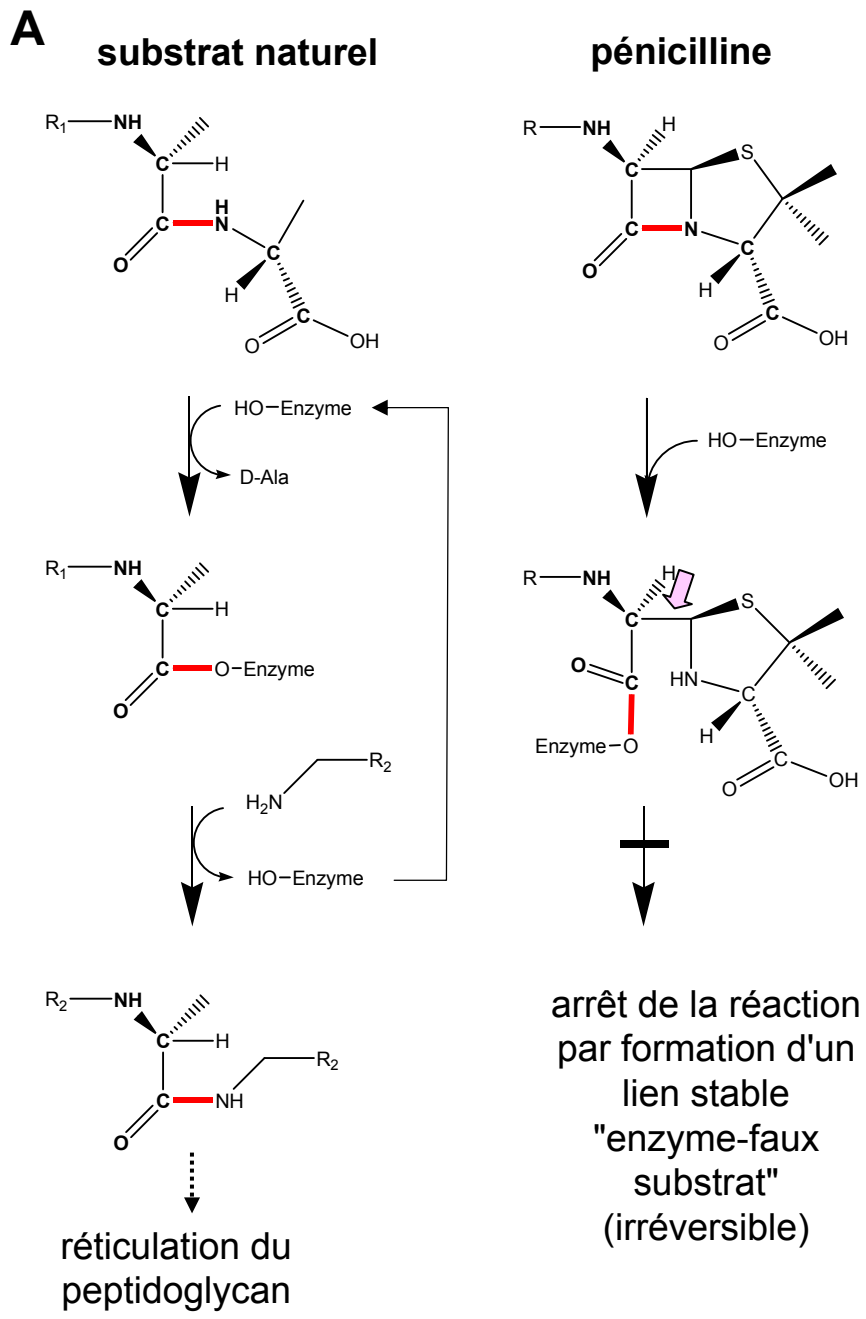


phosphorylation

Récepteurs
nucléaires

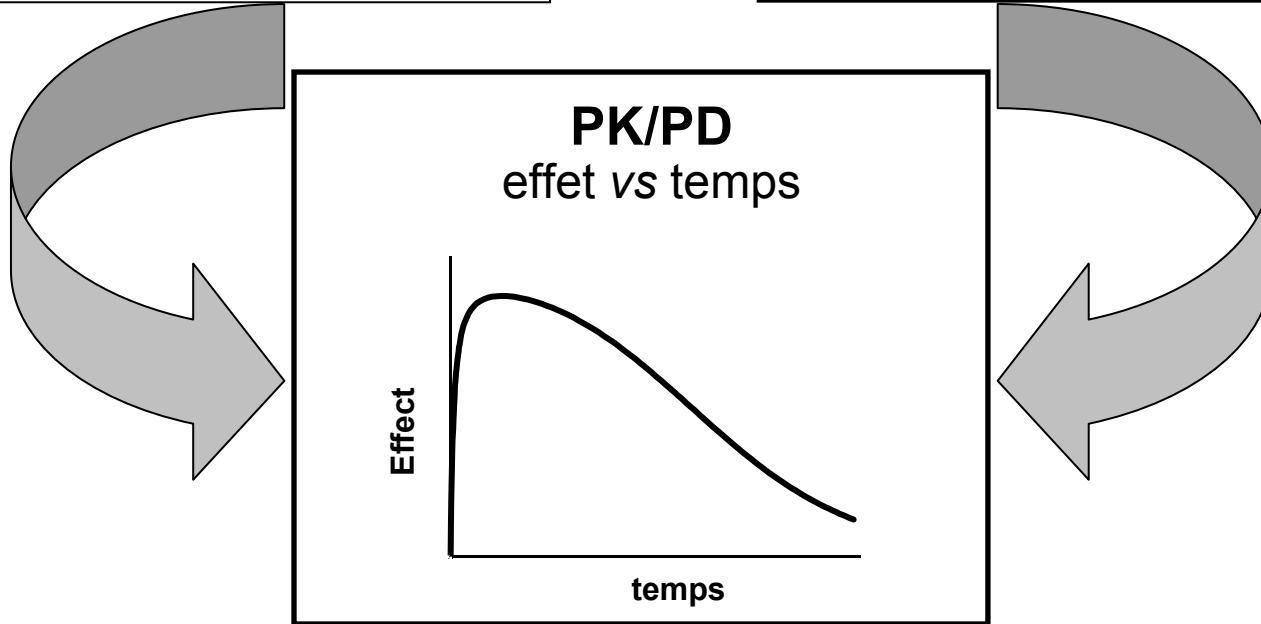
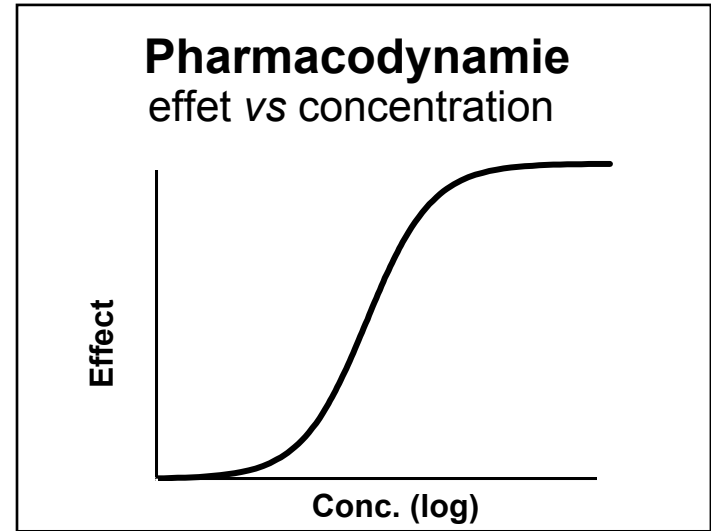
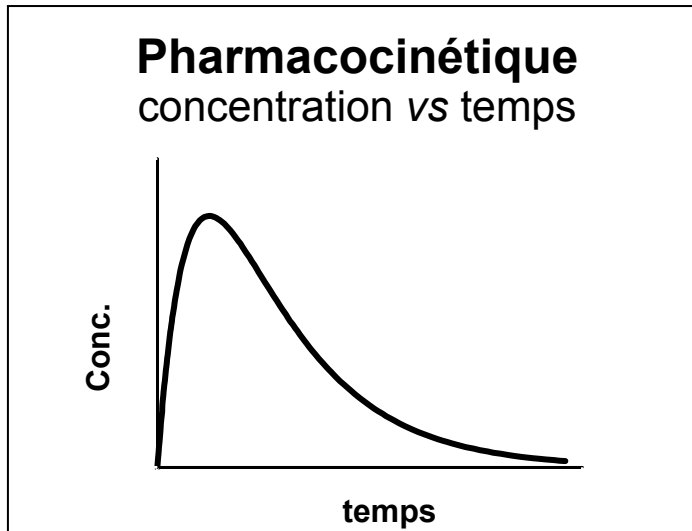


dimérisation



	niveau	système d'évaluation	mesure de la réponse	méthodes
post-enregistrement	population et société	groupe socioéconomique groupes nosologiques	coûts de santé et autres coûts applicabilité dans des conditions réelles	<ul style="list-style-type: none"> pharmacoeconomie pharmacoépidémiologie essais cliniques (phase IV) et métaanalyses
	mise à disposition publique			
clinique	individus	patients	effets thérapeutique effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> essais cliniques (phases I, II et III) pharmacovigilance prospective
		volontaires	pharmacocinétique pharmacodynamie effets indésirables	
passage à l'homme				
préclinique	explorations sur le vivant	animaux	réponses thérapeutiques toxicologie	<ul style="list-style-type: none"> physiologie pathologie
	études sur modèles in vitro et ex-vivo	cellules, tissus,	activité pharmacologique effets toxiques directs	<ul style="list-style-type: none"> biologie cellulaire pathologie cellulaire
	molécule	cibles isolées	liaison, réponses moléculaires, relations structure-activité	<ul style="list-style-type: none"> analyse moléculaire

Etapas de l'analyse pharmacologique: de l'in vitro à l'homme



Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)
<http://http://www.isap.org/2000/Workshop-ICAAC-Toronto/intro.htm>

Pharmacocinétique: modulation de l'activité d'un médicament

Principaux paramètres pharmacocinétiques: signification biologique et utilisation (1 de 2)

Paramètre	Signification biologique	Symbole	Unités	Utilisation et conditions
Dose unitaire	Quantité correspondant à une administration ^a	D	mg ^a	fréquente pour des médicaments à indice thérapeutique élevé et administrés à des adultes
			mg/kg ^b	importante pour les médicaments administrés aux enfants et médicaments à indice thérapeutique faible
			mg/m ² ^c	médicaments anticancéreux
Biodisponibilité	Fraction du médicament absorbée et vitesse d'absorption	F	%	mesure le plus souvent la fraction de médicament atteignant la circulation générale après prise orale, mais peut s'appliquer à d'autres systèmes
Volume de distribution	Volume virtuel apparent dans lequel se distribue le médicament	V _d	L/kg ou L	mesure de la distribution d'un médicament dans le corps, mais doit s'interpréter comme un volume virtuel ^d
Concentration pic	Déterminera souvent le niveau maximal d'activité et/ou de toxicité potentiel du médicament	C _{max}	mg/L (plasma)	détermination d'un seuil d'activité ou de toxicité (suivi thérapeutique).
			mg/kg (tissu)	activité et toxicité de médicaments à tropisme et/ou action tissulaire

^a la plupart des médicaments s'administrent de façon répétée.

^b dose par unité de poids corporel; pour certains médicaments hydrophiles, on se basera sur le poids maigre (poids total diminué de la masse grasseuse; le poids maigre peut se calculer suivant diverses formules;

voir http://www.aly-abbara.com/echographie/biometrie/surface_corporelle_ccreatinine_eau_poids.html#Calcul%20du%20poids%20maigre).

^c en raison de leur toxicité élevée et tenant compte de ce que l'élimination rénale d'un médicament est souvent proportionnelle à la surface corporelle (celle-ci se calcule sur base de la taille et du poids [plusieurs formules disponibles; voir <http://pierre.fargeot.pagesperso-orange.fr/SURFCORP2.htm>];).

^d calculé en divisant la quantité de médicament présente dans l'organisme par sa concentration plasmatique. Une valeur < 1 L/kg indique que le médicament ne se distribue que peu ou pas hors du volume plasmatique et des liquides interstitiels; une valeur > 1 L/kg (apparemment impossible du point de vue physique) indique que le médicament s'accumule dans des compartiments tissulaires.

Principaux paramètres pharmacocinétiques: signification biologique et utilisation (2 de 2)

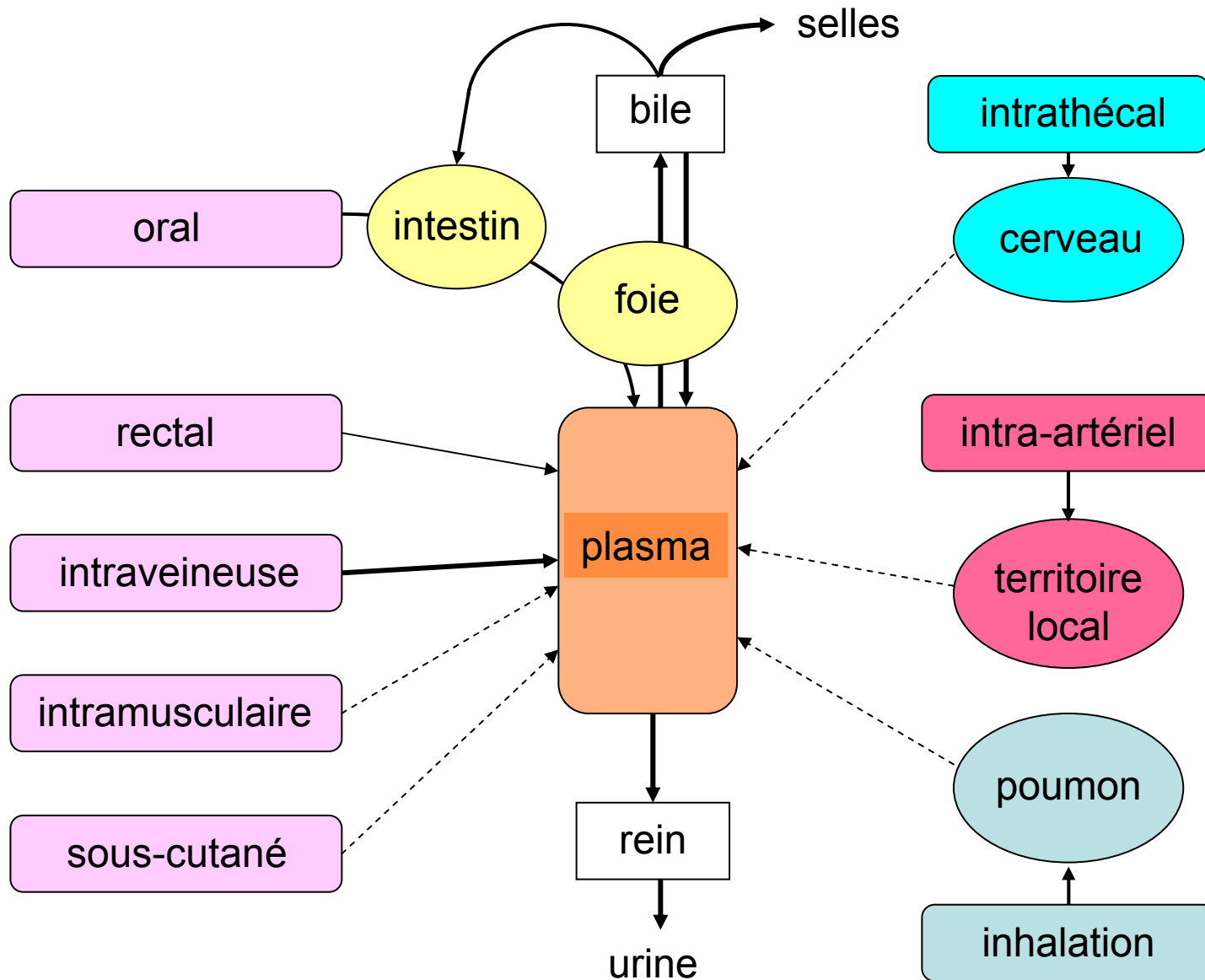
Concentration vallée	Déterminera le niveau de résidu et de maintenance d'une activité; peut aussi être un indicateur de toxicité	C_{\min}	mg/L	mesure de la rétention d'un médicament (en rapport avec l'activité et/ou la toxicité)
			mg/kg	mesure de la rétention tissulaire (souvent en rapport avec la toxicité)
Aire sous la courbe ^e	Exposition au médicament au cours du temps (24 h ou plus)	AUC	(mg/L) × h	mesure de l'exposition globale à un médicament (activité et toxicité) dans une période de temps donnée
Clairance	Élimination du médicament par les voies naturelles ou autre(s) ^f	Cl	L/h ^g	mesure de l'élimination du médicament (tel quel ou après métabolisation)
Demi-vie	Temps nécessaire pour que la concentration du médicament se réduise de moitié	$t_{1/2}$	min, h ou jours	très utilisé (car intuitif) pour donner une idée de la vitesse d'élimination d'un médicament, mais n'est pas un paramètre primaire et est souvent une approximation ^h
Liaison aux protéines	Fraction du médicament présent dans le sang mais lié aux protéines sériques	f_b	% ou fraction	mesure de la fraction active d'un médicament (des échanges rapides sont possibles, et la fraction libre sous-estimera l'activité ou la toxicité si le médicament a une affinité élevée pour sa cible et/ou pour les tissus).

^e calculée par intégration de la fonction de variation de la concentration plasmatique (mg/L) en fonction du temps (h).

^f principalement voies rénale et hépatique (d'autres voies sont possibles); les voies non naturelles sont celles mises en œuvre chez des patients comme par exemple la dialyse (et ses variantes).

^g volume corporel épuré entièrement du médicament par heure. Un médicament excrété par voie rénale sans modification métabolique et sans liaison aux protéines ni réabsorption présente une clairance équivalente à celle de la créatinine (4.8 à 9 L/h: cette valeur élevée [115 à 216 L par 24 h] correspond au volume de sang épuré par les reins pendant le temps correspondant).

^h la demi-vie est dérivée de la constante d'élimination (paramètre primaire; elle-même directement proportionnelle à la clairance et inversement proportionnelle au volume de distribution). Dans le cas d'un modèle simple (1 compartiment), on peut montrer que $t_{1/2} = 0.693 \times V_d / Cl$. La situation est plus complexe, et la notion de demi-vie incorrecte si prise globalement, dans le cas de modèles à compartiments multiples..



Principales voies d'administration et d'élimination des médicaments

Isoenzymes CYP: exemples de substrats, inhibiteurs et inducteurs typiques

	Substrats typiques	Inhibiteurs médicamenteux typiques	Inducteurs médicamenteux typiques
CYP1A2	Caféine ^a , théophylline	- cimétidine, fluvoxamine	- barbituriques, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine - fumée de cigarette ^b
CYP2C9	phénytoïne, S-warfarine	- miconazole, voriconazole	- barbituriques, phénytoïne, rifampicine, ritonavir ^c
CYP3A4	très nombreux (macrolides, antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase du virus HIV, benzodiazépines, dihydropyridines, atorvastatine, dihydroergotamine, sildénafil, théophylline, etc...)	- clarithromycine, érythromycine, inhibiteurs de la protéase du virus HIV, antifongiques azoles - jus de pamplemousse ou de pomelo ^a	- barbituriques, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine - millepertuis ^a

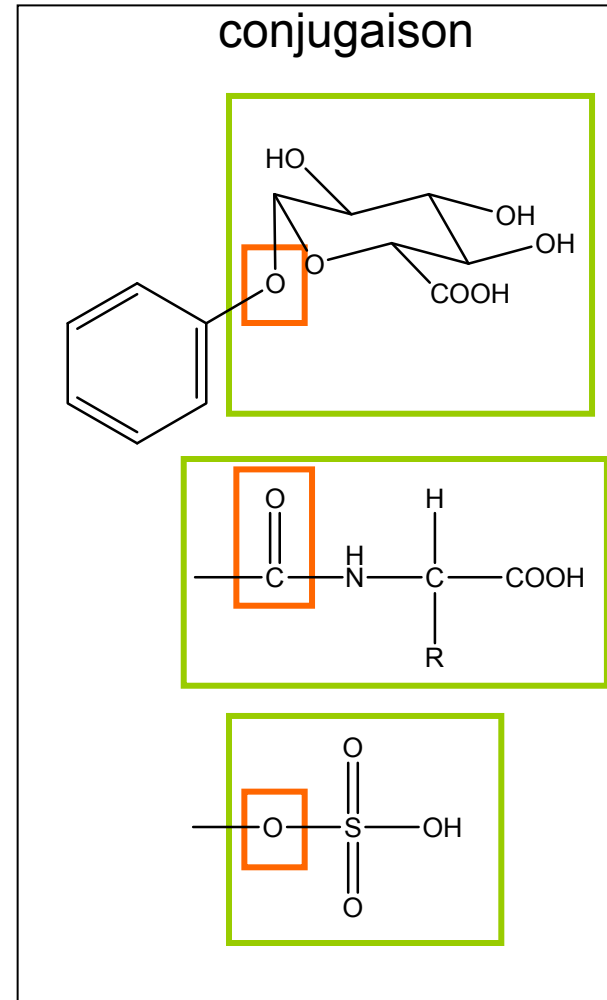
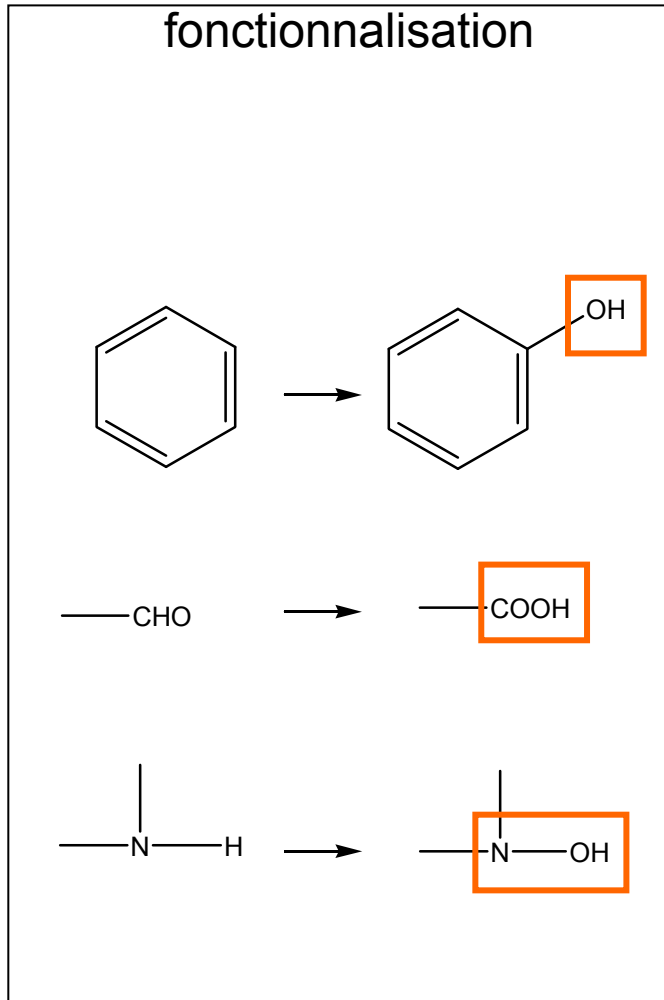
Note: cette liste est volontairement limitée à quelques exemples typiques. Il existe de nombreux autres isoenzymes CYP qui doivent être pris en compte individuellement pour chaque médicament.

^a illustre le fait que des substances naturelles peuvent être substrats (caféine), inhibiteurs (constituants du jus de pamplemousse ou de pomélo), ou inducteurs (millepertuis).

^b illustre le fait que des substances de l'environnement peuvent interférer avec le métabolisme des médicaments.

^c illustre le fait qu'un même médicament peut être inducteur d'une isoenzyme CYP (ici, induction du CYP 2C9, provoquant une accélération du métabolisme de la phénytoïne ou de la S-warfarine) et, inhibiteur d'un autre (le ritonavir est un inhibiteur de la protéase du virus HIV et, comme tous les médicaments de cette classe, est un inhibiteur du CYP 3A4 et ralentira le métabolisme d'un grand nombre d'autres médicaments [en ce compris son propre métabolisme]).

Les deux phases du métabolisme des médicaments



**glucurono-
conjugaison**

**Liaison à
un acide
aminé**

**Sulfo-
conjugaison**

Pharmacologie générale

- base nécessaire pour comprendre comment
 - les médicaments agissent sur le corps
 - pharmacodynamie / toxicodynamie
 - le corps agit sur le médicament
 - pharmacocinétique
- à retrouver pour chaque médicament
 - comment agit-il ?
 - quelle soit être sa dose et comment permet-elle d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité et d'éviter l'effet toxique à éviter

Vers la pharmacologie spéciale...



Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

Accueil Bon à savoir Répertoire Folia ATC Télécharger Chercher

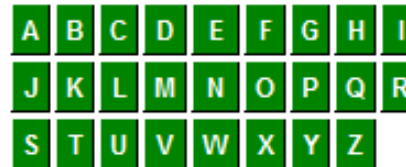
Table des matières

Introduction

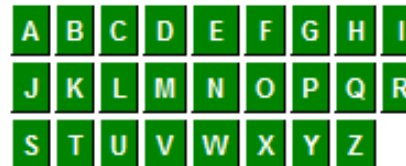
1. Système cardio-vasculaire
2. Sang et coagulation
3. Système gastro-intestinal
4. Système respiratoire
5. Système hormonal
6. Gynéco-Obstétrique
7. Système uro-génital
8. Douleur et fièvre
9. Pathologies ostéo-articulaires
10. Système nerveux
11. Infections
12. Immunité
13. Médicaments antitumoraux
14. Minéraux, vitamines et toniques
15. Dermatologie
16. Ophtalmologie
17. Oto-Rhino-Laryngologie
18. Anesthésie
19. Agents de diagnostic
20. Médicaments divers

Répertoire Commenté des Médicaments

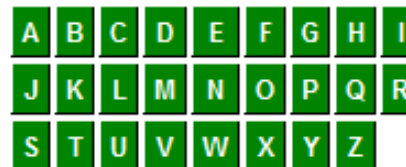
Recherche par nom de spécialité



Recherche par principe actif














Recherche par nom de firme



<http://www.cbip.be>

Ce que nous essayerons de voir ensemble

-  1-general
-  2-anti-infectieux
-  3-cardiovasculaire
-  4-sang-et-coagulation
-  5-systeme-gastro-intestinal
-  6-systeme-respiratoire
-  7-gyneco-obstetrique
-  8-douleur-fievre-inflammation
-  9-systeme-nerveux
-  10-allergie-antihistaminiques
-  11-anticancereux

Et pour être proche du Bénin...

<i>Médicaments essentiels génériques par classe thérapeutique et spécialités correspondantes</i>										
DESIGNATION (DCI)	VOIE D'ADMINISTRATION	D'UTILISATION								
DESIGNATION	FORMES ET DOSAGES			Zones Sanitaires				SPECIALITES		
		CNHU	CHD	HZ	CSC	CSA	UVS			